

⑯ BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENT- UND  
MARKENAMT

⑯ Patentschrift  
⑯ DE 37 42 473 C2

⑯ Int. Cl. 6:  
A 61 K 38/12  
A 61 K 9/10

14

⑯ Aktenzeichen: P 37 42 473.4-41  
⑯ Anmeldetag: 15. 12. 87  
⑯ Offenlegungstag: 28. 7. 88  
⑯ Veröffentlichungstag der Patenterteilung: 19. 11. 98

Innerhalb von 3 Monaten nach Veröffentlichung der Erteilung kann Einspruch erhoben werden

⑯ Innere Priorität:  
P 36 43 392. 6 19. 12. 86

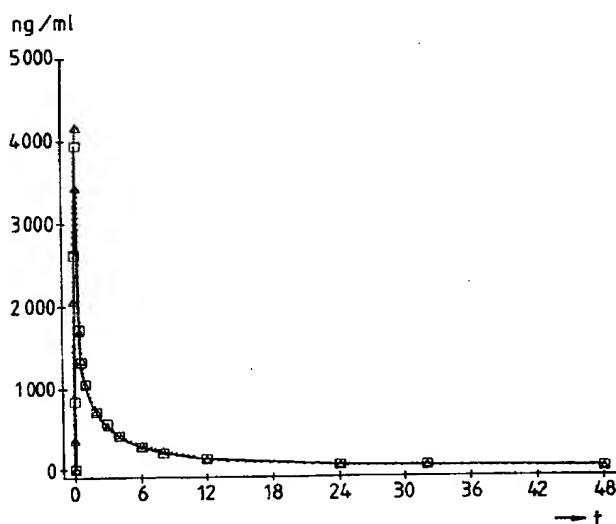
⑯ Patentinhaber:  
Novartis AG, Basel, CH

⑯ Vertreter:  
Spott Weinmiller & Partner, 80336 München

⑯ Erfinder:  
List, Martin, Dr., Basel, CH; Sucker, Heinz, Prof. Dr.,  
Basel, CH  
⑯ Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht  
gezogene Druckschriften:  
DE 30 13 839 A1  
DE 7 38 604  
GB 15 16 348

⑯ Hydrosole von Cyclosporinen und deren pharmazeutische Kompositionen

⑯ Hydrosol von festen Teilchen eines Cyclosporins und  
einem Stabilisator, der den Zerteilungsgrad der Teilchen  
aufrecht erhält, worin das Cyclosporin eine Wasserlös-  
lichkeit unter 0.5 g pro 100 ml hat und die Teilchen ein Ge-  
wichtsverhältnis Cyclosporin : Wasser von 1 : 300 bis  
1 : 1500 und ein Gewichtsverhältnis Cyclosporin : Stabili-  
sator von 1 : 1 bis 1 : 50 haben.



DE 37 42 473 C2

DE 37 42 473 C2

## Beschreibung

Die Erfindung betrifft ein Hydrosol eines Cyclosporins als Wirkstoff in wässrigem Medium suspendiert oder trocken und resuspendierbar.

5 Hydrosole sind an sich bereits lange bekannt und deren feste Teilchen liegen größen ordnungsmässig im Nanometerbereich, varierend von etwa 1 Nanometer (= 10<sup>-9</sup> Meter) bis etwa 10.000 Nanometer (= 10 Mikrometer), vorzugsweise bis 1 Mikrometer.

Sie können durch den bekannten Tyndall-Effekt nachgewiesen werden.

10 Gegenstand der Erfindung ist ein Hydrosol eines Cyclosporins in einer intravenös applizierbaren stabilisierten pharmakologisch akzeptablen Form, welche in wässrigem Medium suspendiert oder trocken und resuspendierbar ist, dadurch gekennzeichnet, dass das Hydrosol feste Wirkstoffteilchen enthält.

15 Hydrosole in einer intravenös applizierbaren pharmazeutischen Kompositionenform sind bekannt aus der britischen Patentschrift Nr. 1,516,348 und bestehen aus solchen Teilchen und mit solchem Durchmesser im Nanometerbereich, dass sie als wässrige Suspension keine Komplikationen in Injektionsnadel oder in der Blutzirkulation verursachen. Sie sind genügend klein um die Kanäle, die sie durchfliessen müssen, passieren zu können und ballen darin auch nicht, unter Bildung von Aggregaten, zusammen.

20 Die Teilchen gemäss der britischen Patentschrift bestehen aus vernetzten Kolloidnanopartikeln, besonders aus vernetzter Gelatine oder vernetzten Cellulosen, welche den pharmakologischen Wirkstoff – er kann wasserlöslich oder wasserschlechtlöslich sein – in molekularer Verteilung festhalten, da er nicht präzipitieren darf (Seite 5, Zeile 121 – Seite 6, Zeile 10).

Nach deren Applikation als Suspension wird aus diesen Nanopartikeln der Wirkstoff mit verlangsamter Geschwindigkeit freigesetzt (Seite 2, Zeilen 58–62).

25 Gegenstand der Erfindung ist dagegen besonders ein Hydrosol von festen Wirkstoffteilchen in einer Form, welche, in wässrigem Medium suspendiert, sich hinsichtlich ihrer pharmakologischen Wirkung nach Applikation wie eine echte Injektionslösung verhält.

Der pharmakologische Wirkstoff des erfindungsgemässen Hydrosols ist, ohne dass ein signifikanter Unterschied festgestellt werden kann, pharmakologisch so rasch im Blutplasma nachweisbar wie eine konventionelle echte Injektionslösung.

30 Es wurde bisher nie vorgeschlagen, ein Wirkstoffhydrosol in wässrigem Medium als intravenöses Injektionspräparat zu verwenden.

Die Wirkstoffteilchen haben in der neuen Form vorzugsweise einen statistischen mittleren Durchmesser <1 Mikrometer, besonders <0.5 Mikrometer.

Cyclosporine, besonders Cyclosporin A. haben eine Wasserlöslichkeit von <0.004 g/100 ml.

35 Die Cyclosporine bilden eine Klasse von strukturmässig verschiedenen, poly-N-methylierten Undecapeptiden mit wertvoller pharmakologischer, besonders immunosuppressiver, entzündungshemmender und antiparasitärer, besonders anti-protozoischer Aktivität.

Das erstmals isolierte Cyclosporin, Mutterverbindung der ganzen Klasse, ist der natürlich vorkommende fungale Metabolit Cyclosporin, auch als Cyclosporin A bekannt.

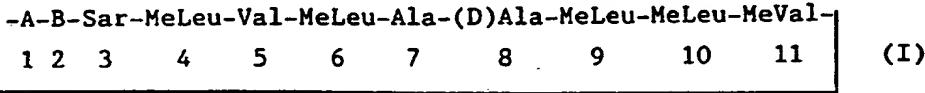
40 Die Herstellung und Eigenschaften wurden z. B. im US-Patent Nr. 4,117,118 beschrieben. Danach wurde eine grosse Verschiedenheit von weiteren natürlichen Cyclosporinen isoliert und identifiziert und viele nicht-natürliche Cyclosporine wurden durch Synthese oder Halbsynthese oder durch die Anwendung von modifizierten Kulturtchniken hergestellt.

45 Die Klasse der Cyclosporine ist nun beträchtlich und umfasst beispielsweise die natürlich vorkommenden Cyclosporine (Thr<sup>2</sup>-, (Val<sup>2</sup>)- und (Nva<sup>2</sup>)- Cyclosporin (auch als Cyclosporine C, D und G bekannt), ebenso wie verschiedene semi-synthetische Derivate, wie deren Dihydroderivate (z. B. wie in den US-Patenten Nr. 4,108,985; 4,210,581 und 4,220,641 beschrieben), einschliesslich z. B. (Dihydro-MeBmt<sup>1</sup>)-(Val<sup>2</sup>)-Cyclosporin (auch als Dihydrocyclosporin D bekannt), und andere natürliche und synthetische Cyclosporine wie solche beschrieben in den europäischen Patentpublikation Nr. 58134 B1, z. B. [(D)-Ser<sup>8</sup>]-Cyclosporin, britische Patentpublikation Nr. 2,115,936 A, z. B. [O-Acetyl-(D)-Ser<sup>8</sup>]-Cyclosporin; und europäische Patentpublikation Nr. 194972, z. B. [Val]<sup>2</sup>-(D)-Methylthio-Sar<sup>3</sup>- und [Dihydro-MeBmt]<sup>1</sup>-[Val]<sup>2</sup>-(D)-Eethylthio-Sar<sup>3</sup>-Cyclosporin.

50 [In Übereinstimmung mit nun konventionell gewordener Literatur werden die Cyclosporine durch Rückbezug auf die Struktur von Cyclosporin (= Cyclosporin A) definiert.

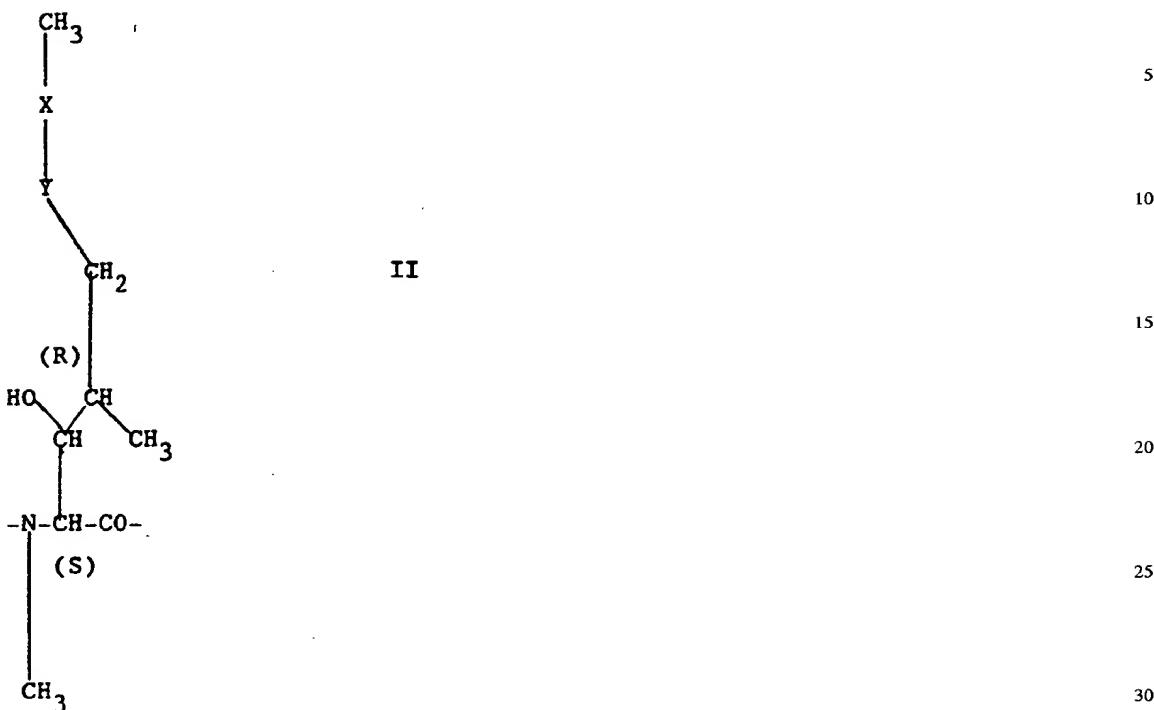
55 Dabei werden erst diejenige Reste im Molekül, welche von denen in Cyclosporin verschieden sind, genannt, gefolgt vom Ausdruck: Cyclosporin, damit die verbleibenden Reste definierend, welche identisch mit denen in Cyclosporin sind.

Cyclosporin hat die Formel I



60

worin A den [N-methyl-(4R)-4-but-2E-en-1-yl-4-methyl-(L)threonyl] Rest der Formel II darstellt:-



Dieser Rest wird als -Mebmt abgekürzt.

In diesem Rest hat -X-Y die Bedeutung -CH=CH- (trans) und ist B der alpha-Aminobuttersäurerest, als -alpha Abu abgekürzt.

So ist (Thr<sup>2</sup>)-Cyclosporin (Cyclosporin C) diejenige Verbindung der Formel I, worin A die obenangedeutete Bezeichnung hat und B: -Thr-ist und ist (Dihydro-MeBmt<sup>1</sup>)-(Val<sup>2</sup>)-Cyclosporin (Dihydrocyclosporin D) diejenige Verbindung der Formel I, worin A den -Dihydro-MeBmt-Rest der Formel II darstellt, worin -X-Y; -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub> und B: -Val- ist].

Als Muttersubstanz der Klasse hat Cyclosporin das meiste Interesse auf sich gelenkt.

Das primäre klinische Untersuchungsgebiet für Cyclosporin war das eines Immunosuppressivums, besonders in Bezug auf seine Verwendung für Empfänger von Organtransplantaten, z. B. Herz, Lunge, Herz-Lunge Kombination, Leber, Niere, Pankreas, Knochenmark, Haut und Hornhauttransplantaten – und besonders allogenischen Organtransplantaten. Auf diesem Gebiet hat Cyclosporin zu bemerkenswerten Erfolgen geführt. Diese Verbindung ist kommerziell verfügbar und weltweit in klinischem Einsatz.

Parallel dazu ist Cyclosporin bei verschiedenen Autoimmunkrankheiten und Entzündungszuständen, besonders Entzündungen mit als Ursache u. a. eine Autoimmunkomponente wie Arthritis (z. B. rheumatische Arthritis, Arthritis chronica progrediente und Arthritis deformans) und rheumatische Krankheiten intensiv verwendet worden und sind Berichte und Resultate in *in vitro*-Versuchen, auf Tiermodelle und von klinischen Versuchen vielfältig in der Literatur vorhanden.

Spezifische Autoimmunkrankheiten, für die eine Cyclosporintherapie vorgeschlagen oder angewendet wurde, sind u. a. die autoimmune hämatologische Krankheit (wie z. B. hämolytische Anämie, aplastische Anämie, reine rote Blutkörperanämie und idiopathische thrombocytopaenie), systemische Lupus erythematosus, Polychondritis, Scelerodoma, Wegener granulomatosis, Dermatomyositis, chronische aktive Hepatitis, Myasthenia gravis, Psoriasis, Steven Johnson-Syndrom, idiopathische Spru, autoimmune Darmentzündungskrankheit (u. a. eitrige Colitis und Crohn'sche Krankheit), endocrine Ophthalmopathie, Grave'sche Krankheit, Sarcoidosis, multiple Sclerosis, primäre biliarische Cirrhosis, primäre juvenile Diabetes (Diabetes mellitus Typ I), Uveitis (frühere und spätere), interstitielle Lungenfibrosis, psoriatische Arthritis und Glomerulonephritis (mit und ohne nephrotisches Syndrom, z. B. idiopathisches nephrotisches Syndrom).

Ein weiteres Untersuchungsgebiet war die potentielle Anwendbarkeit als anti-parasitär, besonders als anti-protozoisches Agens, mit als vorgeschlagenen Verwendungsmöglichkeiten die Behandlung von Malaria, Coccidiomycosis und Schistosomiasis.

Die anderen Cyclosporine haben generell die gleiche pharmazeutische Anwendbarkeit wie Cyclosporin und verschiedene Vorschläge für deren Verwendung, besonders für eine oder andere der oben angedeuteten Indikationen sind in der Literatur zu finden. Sie kommen z. B. manchmal zugesetzt werden, wenn für eine bestimmte Indikation die benötigten Dosen von Cyclosporin für eine bestimmte Patientengruppe zu stark organoxisch z. B. nephrotoxisch sind.

Cyclosporin wird, besonders bei Organtransplantationen und autoimmunogene Krankheiten in Mengen von 50 bis etwa 900 mg pro Tag oral, vorzugsweise in Teilmengen 2 bis 4 mal pro Tag, in Dosierungseinheiten von 12 bis 450 mg verabreicht. Es kann auch intravenös, z. B. 225 bis 375 mg pro Tag verabreicht werden, wobei eine 1 : 20 bis 1 : 100 Verdünnung in wässrigem Medium aus Ampullen, die 1 oder 5 ml einer Lösung von 50 mg Cyclosporin/ml enthalten, angewendet wird. (Sandimmune®, Rote Liste 1992, Nr. 50078)

Gegenstand der Erfahrung ist ebenfalls ein Hydrosol von festen Teilchen eines Cyclosporins in einer stabilisierten,

pharmazeutisch akzeptablen Form, welche Form in wässrigem Medium suspendiert oder trocken und resuspendierbar ist.

Um zu verhindern, dass die Wirkstoffteilchen in Wasser ihre Grösse ändern und z. B. die Grösse von den grösseren Teilchen auf Kosten der kleineren Teilchen zunimmt, wird ein Stabilisator zugefügt, der den Zerteilungsgrad der Teilchen im Hydrosol aufrecht erhält.

Im Fall von Cyclosporinen, wie Cyclosporin A wird vorzugsweise eine Gelatine gewählt, besonders eine modifizierte Gelatine, wie z. B. der Plasmaexpander Gelasfundin<sup>R</sup> oder eine solche Gelatine aus einem hochgereinigten Kollagenhydrolysat, die kaltwasserlöslich ist.

Im allgemeinen ist das Gewichtsverhältnis Wirkstoff: Stabilisator etwa 1 : 1 bis 1 : 50 und das Gewichtsverhältnis Wirkstoff: Wasser etwa 1 : 300 bis 1 : 1500.

Das Gewichtsverhältnis Wirkstoff: Ethylcellulose ist vorzugsweise zwischen 1 : 1; und 1 : 4, besonders 1 : 2.5. Das Gewichtsverhältnis Wirkstoff: Wasser ist vorzugsweise zwischen 1 : 400 und 1 : 600, speziell 1 : 500.

Das Gewichtsverhältnis Wirkstoff: Gelatine ist vorzugsweise zwischen 1 : 5 bis 1 : 30; besonders 1 : 10 bis 1 : 30 und speziell 1 : 20 im Fall von Cyclosporin A. Das Gewichtsverhältnis Wirkstoff: Wasser ist bei Cyclosporinen vorzugsweise zwischen 1 : 800 und 1 : 1200, wie 1 : 1000 im Falle von Cyclosporin A.

Ein trockenes Hydrosol, wie ein Lyophilisat ist jedoch auch möglich, besonders von Cyclosporinen, wie Cyclosporin A. Zur Herstellung eines trockenen Hydrosols wird vorzugsweise eine Gelatine als Stabilisator eingesetzt.

Neben dem Stabilisator wird vorzugsweise ebenfalls eine Säure als Peptisator zugefügt, wie z. B. Essigsäure oder Zitronensäure.

Im Falle von Zitronensäure ist das Gewichtsverhältnis Wirkstoff : Zitronensäure vorzugsweise zwischen 1 : 8 und 1 : 12 und besonders 1 : 10.

Wenn ein trockenes Hydrosol hergestellt wird, wird vorzugsweise zusätzlich ein Trägermaterial, wie Dextran, Saccharose, Glycine, Lactose, Polyvinylpyrrolidon oder besonders ein Polyol, wie Mannitol zugefügt, vorzugsweise ist das Gewichtsverhältnis Wirkstoff : Trägermaterial etwa 1 : 20 bis 1 : 100. Im Fall von Mannitol ist das Gewichtsverhältnis Wirkstoff : Mannitol vorzugsweise zwischen 1 : 40 und 1 : 60, besonders 1 : 50. Das Trägermaterial bildet beim Trocknen, besonders beim Lyophilisieren, ein Gerüst, das die Hydrosolteilchen auf Distanz hält und das Zusammenballen verhindert.

Ein solches Verfahren ist bekannt aus der bereits oben zitierten britischen Patentschrift Nr. 1,516,348.

Die in der obigen Zitierung beschriebenen vernetzten Wirkstoffenthaltenden Nanopartikeln werden hergestellt, indem das Basismaterial für die Nanopartikeln, wie Gelatine oder Serumalbumin, in kolloidale wässrige Lösung gebracht und das gebildete Kolloid einer Desolvatisierung unterworfen wird.

Die Desolvatisierung wird mit Salzen, wie Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, oder/und mit einem Alkohol ausgeführt und zwar bis zu solchem Grad, dass das Kolloid in Nanopartikelgrösse ausgefällt wird, was am besten mit Alkohol reguliert werden kann.

Bis zu diesem Moment kann der Wirkstoff an die Flüssigkeit zugefügt werden: als wässrige Lösung, wenn er wasserlöslich ist oder als organische Lösung, wenn er wasserschlechtlöslich ist.

Im letzten Fall wird der Wirkstoff vorzugsweise in dem Alkohol, mit dem der gewünschte Desolvatisierungsgrad des Kolloids genau eingestellt werden kann, zugefügt.

Die sich bildenden Kolloidnanopartikeln aus Trägermaterial werden den Wirkstoff in molekularer Form durch Kohäsion festhalten.

Da die so entstandene Suspension nicht eingespritzt werden kann – sie enthält einen in diesen Konzentrationen pharmazeutisch nicht akzeptablen Alkohol und/oder Salz – muss ein Auswaschen erfolgen, was die herbeigeführte Desolvatisierung wieder rückgängig machen würde und die erhaltene Kolloidnanopartikelstabilität wieder verloren gehen liesse.

Dies wird nun verhindert, indem vor dem Auswaschen das Trägermaterial der Kolloidnanopartikel erst noch mit einem Aldehyd chemisch vernetzt und dadurch physikalisch fixiert und stabilisiert wird.

Besonders die chemische Vernetzung führt dazu, dass die Wirkstofffreisetzung aus den vernetzten Kolloidnanopartikeln, jedoch nur noch in verzögertem Ausmass stattfinden kann. Erst nach dem Auswaschen ist die vorbekannte Komposition gebrauchsfertig und, in lyophilisierter Form, lagerbar.

Die erfundungsgemässen Hydrosolteilchen werden generell anders hergestellt und aufgebaut:-

Der Unterschied zu dem bekannten Verfahren ist, dass die erfundungsgemässen Hydrosolteilchen aus Wirkstoffmasse bestehen und nicht aus vernetzter Gelatin- oder Albuminmasse und – im Fall der Verwendung von wasserlöslichem Kolloid – mit auswechselbaren Kolloidteilchen oder – im Fall der Verwendung eines wasserunlöslichen Kolloids – mit festen – aber unvernetzten – Kolloidteilchen verbunden sind. Das Kolloid stabilisiert das Hydrosol.

Auf die Desolvatisierung, das Entfernen der Salze und die chemische Vernetzung des vorbekannten Verfahrens kann verzichtet werden.

Die neuen Hydrosolformen können besonders zubereitet werden, indem eine Lösung des Cyclosporins in einem mit Wasser mischbaren Lösungsmittel, wie in einem Alkohol, wie Ethanol oder Isopropanol oder in Aceton, mit einer verhältnismässig grossen Menge Wasser vermischt wird, so gross, dass ein Hydrosol entsteht.

Das Vermischen geschieht ausserdem vorzugsweise so rasch, dass Teilchen in möglichst enger Grössenverteilung entstehen.

Eine enge Grössenverteilung ist erforderlich, damit eine sofortige und eine nachträgliche Materialumverteilung über die Teilchen in der Suspension vermieden wird und keine grösseren Teilchen auf Kosten von kleineren wachsen (= Ostwaldreifung), was zur Instabilität des Hydrosols führt.

Das Vermischen geschieht auch darum so rasch, damit die Hydrosolteilchen möglichst gleichzeitig in grösstmöglicher Anzahl entstehen.

Die Fixierung der Teilchengrösse ist nur möglich, wenn der Einfluss des Wirkstofflösungsmittels minimalisiert und das organische Lösungsmittel vorzugsweise völlig entfernt wird.

Das Entfernen kann durch Verdampfen, z. B. in einem Rotationsverdampfer stattfinden.

Das von Wirkstofflösungsmittel weitgehend befreite Hydrosol kann dann zur intravenösen Injektion verwendet wer-

den.

Das Verdampfen kann jedoch auch so weit fortgesetzt werden, dass auch das Wasser des Hydrosols verdampft, was vorzugsweise durch Lyophilisieren geschieht, um die Redispergierbarkeit zu gewährleisten.

Bei völliger Verdampfung des Wassers kann ein trockenes Lyophilisat gebildet werden, besonders mit Cyclosporin A, Gelatine, Mannitol und Säurezusatz. Ein solches Lyophilisat ist besonders geeignet, die Stabilität des Hydrosols auf Dauer zu gewährleisten.

Das Lyophilisat kann zur Herstellung von pharmazeutischen Kompositionen verschiedenster Art und z. B. mit destilliertem Wasser redispergiert und mit unverändertem Zerteilungsgrad für intravenöse Applikation eingesetzt werden. Die Dosierungsmenge des Wirkstoffes ist im allgemeinen etwa gleich wie für die konventionelle i. v. Lösung.

Gegenstand der Erfindung ist somit auch das erfindungsgemäße Hydrosol zur Verwendung bei der Herstellung einer pharmazeutischen Komposition, welche dieses Hydrosol als wirksamen Bestandteil enthält, und die betreffenden pharmazeutischen Kompositionen selber.

#### BEISPIEL 1:

0,2 g Cyclosporin A werden in 8 ml Ethanol 94% gelöst. Die Lösung wird durch eine 0.2 Mikrometer Membran filtriert und bei 20°C unter starkem Rühren durch eine Injektionsnadel in eine Vorlage aus Mannit 10.0 g, kaltwasserlöslicher Gelatine (Stocss) 4,0 g und Zitronensäure 2,0 g, die mit destilliertem Wasser auf ein Volumen von 200,0 ml gebracht worden war, gespritzt.

Anschliessend werden entsprechende Mengen in geeignete Gefässer abgefüllt und lyophilisiert.

Zur Anwendung werden die Lyophilisate mit destilliertem Wasser redispergiert.

Der mittlere Durchmesser der Teilchen beträgt 0.274 Mikrometer und der Polydispersitätsfaktor 46%.

#### BEISPIEL 2:

Vier Beagle-Hunde erhielten im Crossover Infusionen von je 20 ml eines resuspendierten Lyophilisats, das gemäss Beispiel 1 hergestellt wurde und das 20.4 mg Cyclosporin A enthielt und 20 ml des verdünnten Konzentrats der Handelsform Sandimmun<sup>R</sup>-Lösung (eingetragene Marke), die 30 mg Cyclosporin A und daneben polyoxyethyliertes Rizinusöl und Ethanol als Solubilisator enthielt. Von beiden Infusionen wurden die Blutspiegelkurven des Wirkstoffes über 48 Stunden aufgenommen.

Zum korrekten Vergleich wurden die Blutspiegelwerte aus 20,4 mg Sandimmunhydrosol auf 30 mg normiert.

In der nachfolgenden Fig. 1 sind die Plasmakonzentrationen in ng/ml als Funktion der Zeit t in Stunden aufgeführt:-  
= Cyclosporin A-Hydrosol  
= Sandimmun<sup>R</sup>-Lösung

Es können keine signifikanten Unterschiede in Plasmaspiegeln der Infusionsformen nachgewiesen werden. Die jeweiligen Mittelwerte der beiden Plasmaspiegelserien lagen in den Standardabweichungen des anderen.

#### Patentansprüche

1. Hydrosol von festen Teilchen eines Cyclosporins und einem Stabilisator, der den Zerteilungsgrad der Teilchen aufrecht erhält, worin das Cyclosporin eine Wasserlöslichkeit unter 0,5 g pro 100 ml hat und die Teilchen ein Gewichtsverhältnis Cyclosporin : Wasser von 1 : 300 bis 1 : 1500 und ein Gewichtsverhältnis Cyclosporin : Stabilisator von 1 : 1 bis 1 : 50 haben.

2. Hydrosol gemäss Anspruch 1, worin das Cyclosporin Cyclosporin A ist.

3. Hydrosol gemäss Anspruch 1 oder 2, worin der Stabilisator Ethylcellulose ist.

4. Hydrosol gemäss Anspruch 1 oder 2, worin der Stabilisator eine pharmazeutisch annehmbare Gelatine ist.

5. Hydrosol gemäss einem der Ansprüche 1 bis 4 mit einem Säurezusatz.

6. Hydrosol gemäss einem der Ansprüche 1 bis 5, worin das Cyclosporin eine Wasserlöslichkeit unter 0,1 g pro 100 ml hat.

7. Hydrosol gemäss einem der Ansprüche 1 bis 6, worin der Stabilisator eine zweite teilchenförmige Phase darstellt.

8. Pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend das Hydrosol gemäss einem der Ansprüche 1 bis 7 in injektierbarer Form.

9. Trockenes Hydrosol in Form von festen Teilchen enthaltend ein Cyclosporin und einen Stabilisator, der den Zerteilungsgrad der Teilchen aufrecht erhält, worin das Cyclosporin eine Wasserlöslichkeit unter 0,5 g pro 100 ml Wasser hat und die Teilchen ein Gewichtsverhältnis Cyclosporin : Stabilisator von 1 : 1 bis 1 : 50 haben.

10. Trockenes Hydrosol gemäss Anspruch 9 erhalten durch Lyophilisation.

11. Trockenes Hydrosol gemäss Anspruch 9 oder 10, worin das Cyclosporin Cyclosporin A ist.

12. Trockenes Hydrosol gemäss einem der Ansprüche 9 bis 11, worin der Stabilisator Ethylcellulose ist.

13. Trockenes Hydrosol gemäss einem der Ansprüche 9 bis 11, worin der Stabilisator eine pharmazeutisch annehmbare Gelatine ist.

14. Trockenes Hydrosol gemäss einem der Ansprüche 9 bis 13, enthaltend ein Trägermaterial, worin das Gewichtsverhältnis Cyclosporin : Trägermaterial von 1 : 20 bis 1 : 100 ist.

15. Trockenes Hydrosol gemäss Anspruch 14, worin das Trägermaterial aus Dextran, Saccharose, Glycin, Lactose, Polyvinylpyrrolidon oder einem Polyol ausgewählt ist.

16. Trockenes Hydrosol gemäss einem der Ansprüche 9 bis 15 mit einem Säurezusatz.

17. Trockenes Hydrosol gemäss einem der Ansprüche 9 bis 16, worin das Cyclosporin eine Wasserlöslichkeit unter 0,1 g pro 100 ml hat.

18. Trockenes Hydrosol gemäss einem der Ansprüche 9 bis 17, worin der Stabilisator eine zweite teilchenförmige Phase darstellt.  
19. Pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend das trockene Hydrosol gemäss einem der Ansprüche 9 bis 18 in injektierbarer Form.

5

Hierzu 1 Seite(n) Zeichnungen

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

**- Leerseite -**

FIG. 1

